PCT

世界知的所有権機関国 際 事 務 局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6

A61K 9/20, 47/10, 47/26, A61J 3/10

(11) 国際公開番号

WO97/47287

(43) 国際公開日

1997年12月18日(18.12.97)

(21) 国際出願番号

PCT/JP97/02032

ΙP

JP

A1

(22) 国際出願日

1997年6月12日(12.06.97)

(30) 優先権データ

特願平8/153553

1996年6月14日(14.06.96)

特願平9/71107

1997年3月25日(25.03.97)

(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)

協和醗酵工業株式会社

(KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)[JP/JP]

〒100 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP)

(72) 発明者;および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ)

太田元洋(OHTA, Motohiro)[JP/JP]

〒411 静岡県駿東郡長泉町竹原47-1 Shizuoka, (JP)

早川栄治(HAYAKAWA, Eiji)[JP/JP]

〒410-11 静岡県裾野市茶畑495-15 Shizuoka, (JP)

伊藤邦雄(ITO, Kunio)[JP/JP]

〒411 静岡県駿東郡長泉町納米里174-13 Shizuoka, (JP)

徳野三二(TOKUNO, Sanji)[JP/JP]

〒142 東京都品川区旗の台6-16-1 Tokyo, (JP)

森本 清(MORIMOTO, Kiyoshi)[JP/JP]

〒411 静岡県三島市加茂71-11 Shizuoka, (JP)

渡邉 靖(WATANABE, Yasushi)[JP/JP]

〒410 静岡県沼津市大平2874-752 Shizuoka, (JP)

(81) 指定国 AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, UA, US, VN, ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類

国際調査報告書

(54) Title: INTRAORALLY RAPIDLY DISINTEGRABLE TABLET

(54)発明の名称 口腔内速崩壊錠

(57) Abstract

An intraorally rapidly disintegrable tablet having an average particle diameter of not more than 30 µm and comprising a sugar alcohol or a saccharide, an active ingredient, and a disintegrator. This tablet requires no special formulation technique and can be simply and easily prepared in ordinary equipment.

(57) 要約

本発明は、平均粒子径30μm以下の糖アルコールまたは糖類、 活性成分および崩壊剤を含有する錠剤に関する。この錠剤は、特殊 な製剤技術を必要とせず、一般的な設備で簡便かつ容易に調製でき る口腔内速崩壊錠である。

参考情報

PCTに基づいて公開される国際出版のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード

明細書

口腔内速崩壊錠

技術分野

本発明は、口腔内で速やかに崩壊する錠剤に関する。

背景技術

医薬品の経口投与剤型には、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロ ップ剤等がある。しかしながら、これら経口製剤には、いくつかの問題点が存在 する。例えば、錠剤やカプセル剤は、嚥下力の弱い高齢者や小児には飲みにくい 剤型である。顆粒剤や散剤は、服用後口中で不快感を生じたり、気道や肺に粉体 として入り込む場合もあり、また、服用時には水を必要とするため、水のない場 所では服用できないことがある。シロップ剤は、服用時に計量するため手間がか かり、また、高齢者や子供では正確な計量が期待できない。これに対して、口腔 内で速やかに溶解もしくは崩壊する固形成形物であれば、計量の手間もかからず 髙齢者や小児にも容易に服用できる。また、該固形成形物は、水なしで服用でき る。このような口腔内で速やかに溶解もしくは崩壊する製剤がいくつか知られて いる。例えば、特公昭62-50445号公報には活性成分を含むゼラチンを主 成分とする水溶液を凍結乾燥することにより得られる固形製剤が記載されており 、また、WO93/12769には寒天を含む懸濁液を乾燥することにより得ら れる固形製剤が記載されている。しかしながら、これらの製剤は、固形物の強度 が弱い、PTP (Press Through Pack) 包装から押して取り出すことが困難であ る、特殊な製剤技術を必要とする、膨大な設備投資を必要とする等の問題点を有 している。また、特開平5-271054号公報あるいはWO93/15724 には、糖類を含む混合物に適当な水分を与えて低圧で圧縮成形した後乾燥する錠 剤の調製法が記載されている。しかしながら、この方法も、特殊な製剤技術を必 要とし、湿潤した状態での圧縮時に成形金型面に粉体の付着等を生じるおそれが あり、工業的生産への適用が困難である。

発明の開示

本発明者らは、特殊な製剤技術を必要とせず一般的な設備で簡便かつ容易に調製できる口腔内速崩壊錠について検討した。その結果、平均粒子径30μm以下

のD-マンニドールや乳糖等の糖アルコールまたは糖類を主成分とし、活性成分 と崩壊剤を含有する混合物を圧縮成形することにより、従来の圧縮成型機では調 製が困難と考えられていた1分以内に口腔内で崩壊し実用上問題のない硬度を保 有した口腔内速崩壊錠が得られることを見い出した。

すなわち、本発明は、平均粒子径 3 0 μ m以下の糖アルコールまたは糖類、活性成分および崩壊剤を含有する錠剤に関する。

また、本発明は、平均粒子径30μm以下の糖アルコールまたは糖類、活性成分および崩壊剤を含有する混合物を圧縮成形することを特徴とする錠剤の製造法に関する。

糖アルコールとしては、医薬品や食品に汎用される、例えばDーマンニトール、ソルビトール等があげられ、糖類としては、医薬品や食品に汎用される、例えば乳糖、グルコース等があげられ、少なくとも1種の糖アルコールまたは糖類が用いられる。

活性成分としては、例えば下記に記載したものがあげられるが、経口投与を目的とするものであれば特に限定されない。

<中枢神経系用薬>

睡眠鎮静剤、抗不安剤…アモバルビタール、アルプラゾラム、塩酸フルラゼパム、ジアゼパム等

抗てんかん剤…バルプロ酸ナトリウム、ニトラゼパム、フェニトイン等 鎮痛解熱消炎剤…アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ジ クロフェナックナトリウム、エテンザミド、インドメタシン等

抗パーキンソン剤…レポドパ、塩酸アマンタジン、塩酸トリヘキシフェニジル、塩酸ピロヘプチン等

精神神経用剤…エチゾラム、塩酸アミトリプチリン、スルピリド等

<末梢神経系用薬>

骨格筋弛緩剤…カルバミン酸クロルフェネシン、クロルメザノン等 自律神経剤…臭化バレタメート、トフィソバム等 鎮けい剤…アフロクァロル等

<循環器官用薬>

強心剤…ユビデカレノン、アミノフィリン、塩酸エチレフリン等

不整脈用剤…アテノロール、ビンドロール等

利尿剤…スピロラクトン、トリクロルメチアジド、フロセミド等

血圧降下剤…塩酸トドララジン、塩酸ニカルジピン、塩酸ヒドララジン等

血管収縮剤…メシル酸ジヒドロエルゴタミン等

血管拡張剤…塩酸ベニジピン、塩酸ジルチアゼム、硝酸イソソルビド等

高脂血症用剤…クリノフィブラート、ニコモール等

その他…塩酸フルナリジン、塩酸メクロフェノキサート、シンナリジン等

止しゃ剤…塩酸ロベラミド、ジメチコン等

消化性潰瘍用剤···アズレン、レーグルタミン、アセグルタミドアルミニウム、塩酸セトラキサート、シメチジン等

利胆剤…アネトールトリチオン、ケノデオキシコール酸等

その他···ドンペリドン、マレイン酸トチメブチン、メトクロプラミド、シ サプライド等

<代謝性医薬品>

ビタミン剤…アルファカルシドール、塩酸チアミン、コバマイド、ビタロ キシン、酪酸リボフラビン、アスコルビン酸、フィトナジオン等

* 糖尿病用剤…グリブゾール、トリブタミド等

<アレルギー用薬>

抗ヒスタミン剤…塩酸ホモクロルシクリジン、フマル酸クレマスチン、マレイン酸クロルフェニラミン等

その他…オキサトミド、フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼラスチン等

<腫瘍用薬>

代謝拮抗剤…フルオロウラシル、デカフール等

<抗生物質製剤>

硫酸パロモマイシン、アモキシシリン、セファクロル、セファレキシン、 アセチルスピラマイシン、塩酸ミノサイクリン等

崩壊剤としては、医薬品や食品に汎用される、例えばクロスポビドン、クロス

カルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロヒルセルロース等があげられ、少なくとも1種の崩壊剤が用いられる。

次に、本発明の錠剤の製造法について説明する。

本発明の錠剤は、ハンマーミル、ジェットミル等を用いて平均粒子径を 30μ m以下にした糖アルコールまたは糖類、活性成分および崩壊剤を含有する混合物を造粒後圧縮成形することにより得ることができる。また、本発明の錠剤は、容易に揮発する崩壊助剤の存在下に、ハンマーミル、ジェットミル等を用いて平均粒子径を 30μ m以下にした糖アルコールまたは糖類、活性成分および崩壊剤を含有する混合物を造粒後圧縮成形し、次いで該崩壊助剤を揮発させることにより得ることもできる。

糖アルコールまたは糖類の使用量としては、錠剤中 $60\sim95\%$ が好ましく、 さらに好ましくは $80\sim95\%$ である。

活性成分の使用量は、活性成分の種類、投与量等により異なるが、錠剤中 0.01~30%が好ましく、さらに好ましくは 0.01~10%である。

崩壊剤の使用量としては、1回の投与分につき1~30mgが好ましく、錠剤中1~10%が好ましい。

容易に揮発する崩壊助剤としては、例えば昇華性のあるカンファー、ウレタン、尿素、重炭酸アンモニウム、安息香酸等があげられるが、特にカンファーが好ましい。容易に揮発する崩壊助剤の使用量としては、錠剤中1~20%が好ましく、さらに好ましくは1~10%である。

造粒方法としては、精製水、エタノール等を用いた湿式造粒が好ましく、例えば一般的な流動層造粒機、転動撹拌造粒機、押し出し造粒機等を用いて行われ、造粒物を乾燥後、滑沢剤を加えて混合し圧縮成形する。このとき、添加剤として、結合剤、酸味剤、発泡剤、甘味剤、香料、着色料等を加えることもできる。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリルアルコール、ショ糖脂肪酸エステル、タルク、軽質無水ケイ酸等があげられ、結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、部分けん化ポリビニルアルコール、メチルセルロース、ブルラン等があげられ、酸味剤としては、クエン酸、リンゴ酸、アジピン酸、ア

スコルビン酸等があげられ、発泡剤としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム等があげられ、甘味剤としては、アスパルテーム(登録商標)、サッカリン、グリチルリチン等があげられ、香料としては、レモン、オレンジ、ハイン、ミント、メントール等があげられ、着色剤としては、黄色三二酸化鉄、赤色三二酸化鉄、タール系色素等があげられる。滑沢剤の使用量としては、錠剤中0.01~1%が好ましく、さらに好ましくは0.01~0.5%である。

圧縮成形方法は、特に限定されないが、生産性の優れたロータリー打錠機、油圧プレス機あるいは単発打錠機を用いるのが好ましい。容易に揮発する崩壊助剤を使用したときは、圧縮成形後、加温等により乾燥させる。また、圧縮成形時、滑沢剤を造粒物に含有させずに、打錠機の杵臼にあらかじめ滑沢剤を塗布してから圧縮成形することもでき、これにより本発明の効果はさらに増大する。圧縮成形圧力は、ロータリー打錠機を用いた場合は300kg以上であることが好ましい。

本発明で得られる錠剤の形状としては、円形錠もしくは普通R面、糖衣R面、 スミカク平面、スミマル平面、二段R面等の面形を有する各種異形錠であっても よい。

また、該錠剤は割線を入れた分割錠として用いてもよい。

発明を実施するための最良の状態

以下に、実施例および比較例により本発明を具体的に説明する。

比較例 1

D-マンニトール(東和化成:平均粒子径約60μm)1890gとクロスポビドン(ポリプラスドンXL-10:GAF社)100gを流動層造粒乾燥機(グラット社製、WSG-5型)に仕込み、精製水を噴霧し、造粒、乾燥工程を経て造粒物を得た。造粒物にステアリン酸マグネシウム10gを加えて混合後、ロータリー型打錠機(菊水製作所製、クリーンプレスコレクト12型)を用い圧縮成形した。成形条件は、錠剤重量200mg、金型8mm径平型とし、圧縮成形圧力については、150、300、450、600および800kgに変化させて打錠した。

実施例门

Dーマンニトール(東和化成:平均粒子径約60μm)を、あらかじめジェットミル(日本ニューマチック社製:PJM-1-1.5型)を用いて粉砕し、平均粒子径が約20μmのDーマンニトールを得た。このDーマンニトール粉砕品 1890gとクロスポビドン(ポリプラスドンXL-10:GAF社)100gを流動屬造粒乾燥機(グラット社製、WSG-5型)に仕込み、精製水を噴霧し、造粒、乾燥工程を経て造粒物を得た。造粒物にステアリン酸マグネシウム10gを加えて混合後、ロータリー型打錠機(菊水製作所製、クリーンプレスコレクト12型)を用い圧縮成形した。成形条件は、比較例1と同様とした。

比較例 2

消化管運動改善剤ドンペリドン100g、乳糖(DMV社:平均粒子径約80μm) 1790gおよびクロスポビドン(ポリプラスドンXL-10:GAF社) 100gを流動層造粒乾燥機(グラット社製、WSG-5型)に仕込み、精製水を噴霧し、造粒、乾燥工程を経て造粒物を得た。造粒物にステアリン酸マグネシウム10gを加えて混合後、ロータリー型打錠機(菊水製作所製、クリーンプレスコレクト12型)を用い圧縮成形した。成形条件は、比較例1と同様とした

実施例 2

乳糖(DMV社:平均粒子径約80μm)を、あらかじめジェットミル(日本ニューマチック社製:PJM-1-1.5型)を用いて粉砕し、平均粒子径が約15μmの乳糖を得た。この乳糖粉砕品1790g、ドンペリドン100gおよびクロスポビドン(ポリプラスドンXL-10:GAF社)100gを流動層造粒乾燥機(グラット社製、WSG-5型)に仕込み、精製水を噴霧し、造粒、乾燥工程を経て造粒物を得た。造粒物にステアリン酸マグネシウム10gを加えて混合後、ロータリー型打錠機(菊水製作所製、クリーンプレスコレクト12型)を用い圧縮成形した。成形条件は、比較例1と同様とした。

実施例3

実施例上で得られた造粒物を用い、油圧プレス機(理研精機社製、P-IB型)の金型(8mm径平型)および臼にステアリン酸マグネシウムをごく少量塗布

.しておいて、錠剤重量 2 0 0 m g 、圧縮成形圧力 5 0 k g / c m 2 で錠剤を得た

実施例 4

実施例1で使用したD-マンニトール粉砕品140g、ドンペリドン10g、クロスポビドン(ポリプラスドンXL-10:GAF社)10gおよびカンファー40gをビニール袋に入れて混合後、錠剤重量200mg、金型9mm径とし、単発打錠機(岡田精工社製、N-20E型両圧式粉末錠剤機)を用い、圧縮成形圧力約1500kg/cm²で錠剤を得た。該錠剤を、真空乾燥機中、真空下80℃で10分間乾燥した。

次に、本発明の錠剤の錠剤硬度および崩壊時間について試験例で説明する。試験例

実施例1、2および比較例1、2で得られた錠剤について、錠剤硬度および崩壊時間を測定した。錠剤硬度は、錠剤破壊強度測定機(富山産業製:TH-203CP型)を用いて測定した。また、錠剤の崩壊時間については、錠剤を10号金網上に置き、上部から水を4m1/分の速度で滴下して錠剤が金網上からぬけるまでの時間を測定し、その時間を崩壊時間とした。

評価結果を第1表に示す。

第 1 表

試料\圧縮圧力		150kg	300kg	450kg	600kg	800kg
比較例 1	硬度 崩壊	製錠困難	製錠困難	製錠困難	1.9kgf 20秒	2.3kgf 22₹⅓
実施例 1	硬度 崩壊	1.9kgf 10#9	3.9kgf 15₹少	5.1kgf 16秒	6.2kgf 19₹⊎	7.3kgf 27秒
比較例 2	硬度 崩壊	製錠困難	製錠困難	製錠困難	1.5kgf 18秒	2.1kgf 21 季 少
実施例 2	硬度 崩壊	1.6kgf 10秒	4.0kgf 16秒	4.9kgf 20秒	5.8kgf 25秒	6.5kgf 29秒

比較例1および2では、圧縮成形圧力450kgまで成形困難であり、600kg程度からようやく成形できるようになった。しかしながら、成形物の硬さは弱く満足のいくものではなかった。実施例1および2では、圧縮成形圧力300kg以上で十分な錠剤硬度が得られ、また、崩壊時間も非常に速かった。実施例1の圧縮成形圧力450kgで得られた錠剤を実際に服用してみると、口腔内において10秒で崩壊した。

実施例 3 および 4 で得られた各錠剤についても、上記と同様にして錠剤硬度および崩壊時間を測定した。その結果、実施例 3 で得られた錠剤については、硬度約 6 . 5 k g f と十分な硬さを保有しながら、崩壊時間は約 1 0 秒であった。また、実施例 4 で得られた錠剤については、硬度は約 4 k g f であり、口腔内での崩壊時間は約 2 秒と非常に速いものであった。

産業上の利用可能性

本発明により、口腔内で速やかに崩壊する錠剤が提供される。

請求の範囲

- 1. 平均粒子径30μm以下の糖アルコールまたは糖類、活性成分および崩壊 剤を含有する錠剤。
 - 2. 1回の投与分につき 1~30mgの崩壊剤を含有する請求項 1記載の錠剤
 - 3. 糖アルコールがDーマンニトールである請求項1または2記載の錠剤。
 - 4. 糖類が乳糖である請求項1または2記載の錠剤。
- 5. 崩壊剤がクロスポビドン、クロスカルメロースナトリウムまたは低置換度 ヒドロキシプロピルセルロースである請求項1~4記載の錠剤。
- 6. 平均粒子径30μm以下の糖アルコールまたは糖類、活性成分および崩壊 錠を含有する混合物を圧縮成形することを特徴とする錠剤の製造法。
- 7. 圧縮成形時、打錠機の杵臼にあらかじめ滑沢剤を塗布してから圧縮成形することを特徴とする請求項6記載の錠剤の製造法。
- 8. 容易に揮発する崩壊助剤の存在下に平均粒子径30μm以下の糖アルコールまたは糖類、活性成分および崩壊剤を含有する混合物を圧縮成形し、次いで該崩壊助剤を揮発させることを特徴とする請求項6記載の錠剤の製造法。

. INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02032

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER								
Int. C1 ⁶ A61K9/20, A61K47/10,	nt. C1 ⁶ A61K9/20, A61K47/10, 47/26, A61J3/10							
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC								
B. FIELDS SEARCHED								
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)								
Int. C16 A61K9/20, A61K47/10, 47/26, A61J3/10								
Documentation searched other than minimum documentation to the	e extent that such documents are included in th	e fields searched						
Electronic data base consulted during the international search (nat	ne of data base and, where practicable, search to	erms used)						
•	•	•						
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		······································						
Category* Citation of document, with indication, when		Relevant to claim No.						
X JP, 2-172918, A (EGIS Cyo July 4, 1990 (04. 07. 90)		1-3, 5-7						
Claim & GB, 2224207, A1 &								
& DE, 3936112, A1								
A JP, 49-69819, A (Boehring	er Mannheim GmbH.),	8						
July 5, 1974 (05. 07. 74)	100072 31							
& DE, 2246013, A1 & FR, 2 & US, 3885026, A	199973, AI							
Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.								
Special categories of cited documents:	"T" later document published after the inter date and not in conflict with the applic							
"A" document defining the general state of the art which is not conside to be of particular relevance	the principle or theory underlying the	invention						
"E" earlier document but published on or after the international filling d "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which	considered novel or cannot be consid-	ered to involve an inventive						
cited to establish the publication date of another citation or of special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the	claimed invention cannot be						
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means considered to involve an inventive step when the documents, such combined with one or more other such documents, such combined with one or more other such documents, such combined with one or more other such documents.								
"P" document published prior to the international filing date but later the priority date claimed	being obvious to a person skilled in the "&" document member of the same patent							
Date of the actual completion of the international search Date of mailing of the international search report								
September 4, 1997 (04. 09. 97)	September 17, 1997 (17. 09. 97)							
Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer							
Japanese Patent Office								
Facsimile No.	Telephone No.	Telephone No.						

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

	国際調査報告	国際出願番号	PCT/JP97	7/02032
A. 発明の原	国する分野の分類(国際特許分類(IPC))			
Int. Cl	A61K9/20、A61K47/10、	47/26, A61J	3/10	
	テった分野			
調査を行った。	及小限資料(国際特許分類(IPC))			
Int. Cl	A61K9/20, A61K47/10,	47/26, A61J	3/10	
最小限資料以外	トの資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用	月した電子データベース(データベースの名称、	調査に使用した用語)		
C. 関連する				
引用文献の カテゴリー*		さは、その関連する鑑	所の表示	関連する 請求の範囲の番号
х	JP、2-172918、A (エギシュ ラ 90 (04.07.90) 特許請求の範囲		. 7月. 19	1-3, 5-7
	&GB, 2224207, A1 &FR, 2 &DE, 3936112, A1	2030337, AI		
A	JP、49-69819、A (ベーリンガー	ー・マンハイム・ゲゼル	シヤフト・ミツ	8
	ト・ベシユレンクテル・ハフツング) 5.7 &DE, 2246013, A1 &FR、2		07.74)	
	&US, 3885026, A		ı	
			> N 1= 00 t 7 Dit	61 + 42 W
C欄の続き	きにも文献が列挙されている。 	□ パテントファ	ミリーに関する別	概を移照。
* 引用文献の		の日の後に公ま 「T」国際出願日又は		された女耐であって
I AJ 特に関連	軍のある文献ではなく、一般的技術水準を示す			発明の原理又は理
	状ではあるが、国際出願日以後に公表されたも	論の理解のため 「X」特に関連のある)に引用するもの 文献であって	5絃文献のみで怒明
) の 「L」優先権国	ヒ張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行	の新規性又は進	歩性がないと考え	えられるもの
	(は他の特別な理由を確立するために引用する	「Y」特に関連のある	文献であって、著 当業者にとって自	当該文献と他の1以 自明である組合せに
「〇」口頭に。	理由を付す) よる開示、使用、展示等に貫及する文献	よって進歩性が	ないと考えられる	
「P」国際出際	頭日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	「&」同一パテントフ	'ァミリー文献 	
国際調査を完了した日 国際調査報告の発送日 17.09.97				
	04.09.97		17.03.3/	

特許庁審査官(権限のある職員) 後藤 圭 次 印:

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

4C 7329

ED. I

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁(ISA/JP) 郵便番号100